

Çocuklarda Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

Yıldız Ekemen Keleş¹ , Dilek Yılmaz Çiftdoğan² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ORCID ID: Y.E.K. 0000-0002-6122-1726; D.Y.Ç. 0000-0002-1065-9066

Atf/Citation: Ekemen Keles Y, Yılmaz Ciftdogan D. Çocuklarda çoklu sistemik inflamatuvar sendrom. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2021;21(1):74-82. <https://doi.org/10.26650/jchild.2021.1.881325>

Öz

2019 yılı Aralık ayında Çin'de nedeni bilinmeyen pnömoni salgını meydana geldi ve *ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirus 2'nin* (SARS-CoV-2) neden olduğu hastalığa Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) adı verildi. Koronavirus hastalığı 2019 çocuklarda erişkinlere kıyasla daha az sıklıkla görülmekte ve daha hafif bulgularla seyrettiği bilinmektedir. Fakat Avrupa'da Nisan 2020'nin sonlarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren bazı çocuklarda ateş, karın ağrısı, şok, miyokardiyal yetmezlik ve yoğun bakımı ihtiyacı geliştiği görülmüştür. Bu yeni hastalığa Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) adı verilmiştir. MIS-C'in patogenezi net olmamakla birlikte immün sistemin kontrolsüz inflamasyonu sonucunda çoklu organ tutulumuna ait bulgularla seyretmekte ve hatta ölüme neden olmaktadır. Bu nedenle MIS-C'li hastaların tanı ve tedavilerinin hızlıca yönetilmesi gerekmektedir. Bu derlemede MIS-C hastalığının patofizyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri ve tedavi rejimleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, çocuk, SARS-CoV-2, çoklu sistemik inflamatuvar sendrom, tanı, tedavi

GİRİŞ

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan'da nedeni bilinmeyen pnömoni salgını meydana geldi ve yeni bir koronavirus türünün hastalığa neden olduğu anlaşıldı. Yeni virüs '*ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirus 2* (SARS-CoV-2)' olarak, neden olduğu hastalık ise Koronavirus hastalığı 2019 (Corona virus disease-2019, COVID-19) olarak adlandırıldı. Hastalık kısa sürede tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden oldu (1).

Koronavirus hastalığı 2019'un çocuklardaki sıklığı erişkinlere kıyasla daha azdır ve daha hafif bulgularla seyrettiği bilinmektedir (2). Bununla birlikte, Avrupa'da Nisan 2020 tarihinde,

ABSTRACT

An outbreak of pneumonia of unknown origin occurred in China in December 2019. The disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was named Coronavirus disease 2019 (COVID-19). COVID-19, which is seen less frequently in children than adults, is known to have milder symptoms. However, at the end of April 2020 in Europe, it was observed that some children with SARS-CoV-2 infections developed fever, abdominal pain, shock, myocardial insufficiency, and the need for intensive care. This new disease has been called Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Although the pathogenesis of MIS-C is unclear, it progresses with signs of multi-organ involvement as a result of uncontrolled inflammation of the immune system and even causes death. Therefore, the diagnosis and treatment of patients with MIS-C should be managed quickly. In this review, the pathophysiology, clinical and laboratory findings, diagnostic methods, and treatment regimens of MIS-C were discussed.

Keywords: COVID-19, child, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory syndrome, diagnose, treatment

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocuklarda ateş, karın ağrısı, hipotansiyon ve miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna yol açan şiddetli bir hastalık tanımlanmıştır. Bazı olgularda çoklu organ yetmezliği ve yoğun bakım ihtiyacı geliştiği görülmüşken bazı olgularda ise Kawasaki hastalığı (KH) ya da Kawasaki hastalığı şok sendromuna (KHSS) benzer bulguların geliştiği görülmüştür (3,4). Bu sendrom Avrupa'da geçici SARS-CoV-2 ile ilişkili pediatrik inflamatuvar multisistem sendrom (PIMS-TS) olarak tanımlanırken, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (CDC) tarafından COVID-19 ile ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılmıştır (5,6). Epidemiyolojik veriler ışığında, toplum içindeki COVID-19 vakalarının en fazla görüldüğü zaman dilimi ile, MIS-C

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Yıldız Ekemen Keleş E-mail: kutupylz@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 16.02.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 25.02.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 02.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 07.03.2021



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

vaka sayısının en çok olduğu zaman arasında birkaç haftalık bir gecikme olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum, özellikle asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren olgularda MIS-C'nin post-viral immünolojik yanıtlara bağlı gelişebileceğini düşündürmüştür (7).

MIS-C Patofizyolojisi

İnsanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ikinci haftasında antikorlar ortaya çıkar. Serumda antikorların saptanması tek başına viral enfeksiyonu önlemede yeterli olmayabilir. Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom'unun patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. MIS-C'li olguların genelde SARS-CoV-2 enfeksiyonundan bir süre sonra ortaya çıkması, hastalığın nedeninin virüsün direk etkisi olamayabileceğini düşündürmekle birlikte nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (8). Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonun erişkinlere kıyasla daha hafif bulgularla seyretmesinin nedenleri araştırılmış fakat nedenler net olarak belirlenememiştir. Timik fonksiyon farklılığı, diğer koronavirüs-lere karşı çapraz reaktif bağışıklığın yanı sıra virüsün hücre içine girmek için kullandığı anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün ekspresyonundaki farklılıklar gibi bağışıklık sistemi farklılıklarını içeren birkaç teori tartışılmıştır (9). Yeni bir çalışmada, MIS-C tanılı olguların şiddetli COVID-19 geçiren ve iyileşen yetişkinler ile kıyaslandığında SARS-CoV-2'ye karşı etkisiz ve azalmış nötralize edici antikor aktivitesi gösterdikleri bildirilmiştir (8).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom hastalarının hava yollarında genellikle virüs tespit edilmez ancak gastrointestinal sistem gibi vücudun diğer bölümleri de yeterince araştırılmamıştır (10). Bu sendromda SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 1-2 ay sonra gelişen bir hiperinflamatuvar durum oluşur. Yapılan bir çalışmada KH ve MIS-C'li çocuklarda görülen inflamatuvar farklılıklar değerlendirilmiş ve KH'da interlökin-17A aracılı hiperinflamasyon yanıtı gibi önemli farklılıklar bulunmuştur. Ek olarak, T hücre alt kümeleri ve sitokin araçlarında da farklılıklar bulunmuştur. Bunun yanında MIS-C'de yaygın endotel tutulumu KH'dan daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmada bu immün yanıtın nedeni olarak otoantikör oluşumu hipotezi öne sürülmüş ve bu otoantikörlerin MIS-C'de olan hasara katkıda bulunduğu düşünülmüştür (11).

Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü akciğerler dışında kalp, böbrekler ve testislerde eksprese edilir. İnsan alveoler epitel hücrelerinde, ince bağırsak epitel hücrelerinde, arteriyel düz kas ve damar endotel hücrelerinde yaygın olarak bulunur (12). Artan kanıtlar ACE2 enzim aktivitesinin kardiyovasküler hastalıkta koruyucu bir rolü olduğunu göstermektedir. Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 kaybı zararlı olabilir çünkü kalp fonksiyonlarının kötüleşmesine ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesine yol açabilir (13). Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ACE2 reseptör kaybı miyokardiyal hasarlanmaya yol açabilir (14,15).

Klinik Bulgular

Multisistemik inflamatuvar sendromda klinik bulgular birçok sistemi içeren geniş bir yelpazede kendini gösterir. Bulgular SARS-CoV-2 virüs bulaşmasından haftalar sonra ortaya çıkabilir. Etki-

lenen çocukların çoğu önceden sağlıklıdır ve komorbid hastalık öyküsü yoktur. Fakat bazı çalışmalarda obez hasta oranlarının artışı dikkati çekmektedir (16,17). Ateş MIS-C'te saptanan en önemli bulgudur. Dirençli ve uzun seyreden ateş varlığı birçok hastalıktan farklıdır (18). Ateş varlığının yanında kusma, karın ağrısı ve/veya ishal dahil gastrointestinal semptomlar, konjonktivit ve döküntü dahil KH'nı anımsatan mukokutanöz semptomlar ile nörolojik semptomları da içerebilen baş ağrısı, sinirlilik ve ensefalopati gibi bulgular olabilir (17,19,20). Bu bulgular spesifik değildir ve diğer enfeksiyon hastalıklarının yanı sıra onkolojik veya inflamatuvar durumlar gibi bulaşıcı olmayan etiolojilerle de ortaya çıkabilir. Daha nadiren mezenterik lenfadenit ve peritonit gibi nedenlerle laparotomi yapılan olgular da bildirilmiştir (21). Bazı hastalarda inotrop desteği gerektiren hipotansiyon ve bazılarında kardiyak fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olabilir (17). Ayrıca ekstrakorporal membran oksijenizasyonu gerektiren ağır hastalığı olanlar da bildirilmiştir (17). Çoklu sistemik inflamatuvar hastalıktan şüphe edilen bir olguda dirençli ateş yüksekliği ve SARS-CoV2 virüsü ile karşılaşma öyküsü var ise sıralanan bulgulardan en az iki tanesinin bulunması MIS-C tanısını göstermek amacıyla ileri tetkiklerin yapılması önerilir. Bu bulgular; döküntü (makülopapüler ve/veya polimorfik ve/veya peteşiyal döküntü olabilir fakat veziküler döküntü beklenmez) gastrointestinal yakınmalar (diyare, karın ağrısı, kusma) el-ayakta ödem, oral mukoza değişiklikleri (kırmızı ve/veya çatlak dudaklar, çilek dil veya orofaringeal mukozada eritem), konjonktivit (bilateral eksüdatif olmayan), lenfadenopati ve nörolojik semptomu (değişen zihinsel algı, ensefalopati, fokal nörolojik bulgular, menenjismus veya papilödem) içerir (22).

Whittaker ve ark.'nın 58 olgudan oluşan çalışmasında, hastaların tümünün 3-19 gün arasında süren ateş ile başvurdukları, boğaz ağrısının değişken kombinasyonları (n=6, %10), baş ağrısı (n=15, %26), karın ağrısı (n=31, %53) ve eritematöz döküntüleri (n=30, %52) olduğu saptanmıştır. Daha nadir olarak konjonktival eritem (n=26, %45), lenfadenopati, muköz membran değişiklikleri, kırmızı çatlamış dudaklar, el ve ayaklarda şişlik olan olgular da bildirilmiştir (23). Başka bir çalışmada ise tüm hastalarda ateş yüksekliği (>38,5°C) ve halsizlik saptanırken olguların %80'inde gastrointestinal semptomlar bulunmuştur. Kawasaki hastalığını düşündüren belirtilerden deri döküntüsü, ileitis, servikal lenfadenopati, meningismus bulgularının sık olduğu ve tamamının inkomplet KH kriterlerini karşıladığı görülmüştür (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise 186 MIS-C'li olguların tümünde ateş yüksekliği ve çoğunda gastrointestinal sistem (%92) yakınmaları bulunmuş ve kardiyovasküler tutulumun (%80) sık olduğu saptanmıştır (17). İtalya'da MIS-C tanısı konulan 10 olgunun ortalama 6 gün süren ateş yüksekliği ile hastaneye başvurdukları görülmüş ve olguların yarısında klasik KH bulguları diğer yarısında ise inkomplet KH bulguları saptanmıştır. Ayrıca 5 olguda KHSS kriterlerini karşılayan klinik hipoperfüzyon bulguları ve hipotansiyon saptanmıştır. Olguların 6'sında ishal görülürken 4'ünde meningeal irritasyon bulguları saptanmıştır (3).

Çalışmalarda yoğun bakım ihtiyacı oranlarının %30-80 arasında değiştiği görülmektedir (17,19,20,23). Benzer şekilde inotrop

ihtiyacı gelişen şok oranları da %30-50 oranında bulunmuştur (17,23). Ölüm oranları değişkendir; Feldstein ve ark.'larının çalışmasında 4 (%2) olguda ölüm bildirilirken, Mamishi ve ark.'larının çalışmasında 5 olguda (%11) ölüm bildirilmiştir (17,24). Bunun yanında ölüm bildirilmeyen çalışmalar da vardır (20,23).

Laboratuvar Bulguları

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom'da inflamatuvar belirteçlerde abartılı bir yanıt görülebilir. Serum C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), fibrinojen, D-dimer, ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), interlökin 6 (IL-6), nötrofil sayısında artış görülürken lenfopeni, trombositopeni, albümin ve kan sodyum düşüklüğü saptanabilir (25).

Yapılan bir çalışmada ortalama CRP değeri (229 mg/L) çok yüksek saptanırken serum nötrofil sayısında ve ferritin değerlerinde yükselme olduğu görülmüştür (23). Tobiana'nın çalışmasında ise tüm olgularda nötrofil yüksekliğinin eşlik ettiği lökositoz, prokalsitonin, CRP ve IL-6 düzeylerinde yükselme saptanırken hemoglobin değeri ve lenfosit sayısında düşüklüğün sık olduğu görülmüştür. Ayrıca olguların %95'inde hiponatremi ve albümin düşüklüğü saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada olguların ortalama ESH 72 mm/saat, ortalama CRP değeri 25 mg/dl ve ortalama ferritin değeri 1176 ng/ml saptanmıştır. Olguların 8'inde (%84,5) nötrofil yüksekliği, lenfosit düşüklüğü ve hiponatremi geliştiği görülürken 7'sinde (87%) hafif transaminaz yüksekliği (aspartat aminotransferaz 87 U/L [\pm 70], alanine aminotransferaz 119 U/L [\pm 217]) ve trigliserid yüksekliği (239 mg/dL [\pm 108]) saptanmıştır. Ayrıca 9 olguda (%90) fibrinojen yüksekliği (621 mg/dL [\pm 182]), 8 olguda da D-dimer yüksekliği (3798 ng/mL [\pm 1318]) görülmüştür (26).

Kardiyak değerlendirme için hastalara elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzimler (troponin, B-tipi natriüretik peptid [BNP]/ N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid [NT-proBNP]) ve ekokardiyografi (EKO) yapılması önerilir. Kardiyak enzim yüksekliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %68'inde (34/50) troponin yüksekliği görülürken %83'ünde ise NT-proBNP' nin arthığı görülmüştür (23).

Tanı

Sağlık Bakanlığı MIS-C vaka tanımını yapmıştır (25). MIS-C tanısı:

1. 0- 21 yaş arası ve
2. 24 saatten uzun süreli vücut ısısının $>38,0^{\circ}\text{C}$ olması veya ailenin ateş varlığını bildirim ve
3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
 - » Yüksek CRP
 - » Yüksek ESH
 - » Yüksek fibrinojen
 - » Yüksek prokalsitonin
 - » Yüksek D-dimer
 - » Yüksek ferritin
 - » Yüksek LDH

- » Yüksek IL-6 seviyesi
 - » Artmış nötrofil sayısı
 - » Lenfositopeni
 - » Hipoalbüminemi ve
4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve
 5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az 2 veya daha fazlasının varlığı)
 - » Kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal EKO bulguları, aritmi)
 - » Solunum (pnömoni, akut solunum zorluğu sendromu [ARDS], pulmoner emboli)
 - » Böbrek (böbrek yetmezliği)
 - » Nörolojik (konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
 - » Hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
 - » Gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, diyare, ileus)
 - » Dermatolojik (eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve
 6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları [TSS] gibi) ve
 7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
 - » SARS-CoV-2 ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitifliği
 - » SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
 - » SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
 - » Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

Dünya Sağlık Örgütü ve CDC tarafından duyurulan MIS-C tanı kriterlerinde Tablo 1'de özetlenmiştir. Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom tanısının değerlendirilmesi tedavi eden ekip tarafından uygun görüldüğü şekilde diğer olası nedenler için araştırmayı içermesi zorunludur. Bu hastalık geçici olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonları ile ilişkilidir ve COVID-19 hastalık yükü olan coğrafi bölgelerde tipik olarak akut, bulaşıcı COVID-19 vakalarının en yüksek insidansından 2-6 hafta sonra vaka kümeleri olarak bildirilmiştir (16,20,23). Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom şüphesi olan tüm hastaların SARS-CoV-2 virüsü ile karşılaştırılmasının gösterilmesi gerekir. Başvuru sırasında SARS-CoV-2 virüsü saptamak amacıyla RT-PCR testi yapılmalıdır. Başlangıçta RT-PCR negatif saptanırsa en az 24 saat sonrasında ikinci bir test alınması önerilir (22). Çalışmalarda, olguların çoğunun (%80-90) SARS-CoV-2 antikorlarının pozitif olduğu görülürken çok az kısmında (%20-40) RT-PCR pozitifliği ve antijen pozitifliği saptanmıştır (Tablo 2) (3,27,28). Ancak SARS-CoV-2 virüsü ile karşılaştırıldığı kanıtlanamayan olgularda COVID-19 hastası ile temas etme öyküsünün olması da yeterlidir. Haziran 2020'de İngiltere'de yapılan bir çalışmada MIS-C'li olguların %26'sında (15/58) RT-PCR pozitifliği saptanırken olguların %87'sinde (40/46) SARS-

Tablo 1: COVID-19 ile ilişkili Çoklu Sistemik İnflamatuvar Sendrom Tanı Kriterleri.

ABD Hastalık Koruma ve Önleme Merkezi (CDC)	Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
-0-21 yaş arasında ateş ≥ 24 saat boyunca 38° C veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş bildirimi olan bir birey	- 0-19 yaş arasında ≥ 3 gün ateş yüksekliği ve aşağıdakilerden ikisi:
- İnflamasyonun laboratuvar bulguları (Aşağıdakilerden birini veya daha fazlasını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan) CRP yüksekliği, ESH yüksekliği, fibrinojen yüksekliği, prokalsitonin yüksekliği, D-dimer yüksekliği, ferritin yüksekliği, LDH yüksekliği veya IL-6 yüksekliği, nötrofilde yükselme, lenfositlerde azalma ve albümin düşüklüğü ve	1) Döküntü veya bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz enflamasyon belirtileri (ağız, el veya ayaklar)
- Klinik olarak hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ciddi hastalık belirtileri	2) Hipotansiyon veya şok
- En az iki çoklu sistemik organ tutulumu (kardiyak, böbrek, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik veya nörolojik) ve	3) Miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvulit veya koroner anormalliklerin bulunması (EKO bulguları veya yüksek troponin / NT-proBNP dahil),
- Başka alternatif tanının olmaması ve	4) Koagülopati kanıtı (PT, PTT, yüksek D-dimer)
- Geçirilmiş veya geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı	5) Akut gastrointestinal sorunlar (ishal, kusma veya karın ağrısı) ve
RT-PCR pozitifliği ve/veya	-Enflamasyon belirteçlerinin yüksekliği (CRP, ESH, prokalsitonin) ve
Seroloji pozitifliği ve/veya	-Enflamasyonun bakteriyel kanıtının olmaması (sepsis, stafilokokal ve streptokokal toksik şok sendromu) ve
Antijen test pozitifliği ve/veya	-COVID-19 hastalığının kanıtlanması (serolojik, RT-PCR ya da antijen test pozitifliği) veya COVID-19 hastasıyla olası temasta bulunma
Semptomların başlamasından 4 hafta öncesine kadar	
Olası/kesin COVID-19 olgusuyla temas etmiş olmak	

Dünya Sağlık Örgütü ve Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından açıklanan MIS-C tanı kriterleri özetlenmiştir.

Kısaltmalar: COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019, CRP: C reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, LDH: laktat dehidrogenaz, IL-6: interleükin 6, SARS-CoV-2: ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2, RT-PCR: ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, EKO: ekokardiyografi, NT-proBNP: N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid.

CoV-2 immünglobulin G (IgG) pozitifliği görülmüştür (23). Fransa ve İsviçre'de yapılan bir çalışmada MIS-C gelişen 35 olgunun 31'inin (%88,5) SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirildiği doğrulanmıştır. Nazofaringeal sürüntü RT-PCR 12 hastada (%34) pozitif iken 2 hastada (%6) fekal PCR pozitifliği görülmüştür. Ayrıca hastaların 32'sinde (%86) antikor testi (23'ünde immünglobulin A [IgA] ve IgG, 3'ünde IgG, 2'sinde IgG ve immünglobulin M [IgM] ve 2'sinde sadece IgA) pozitifliği saptanmıştır (16). İspanya'da yapılan bir çalışmada, olguların %55'inde (17/31) RT-PCR pozitifliği, %59'unda (10/17) SARS-CoV-2 IgM pozitifliği, 91%'inde (19/21) SARS-CoV-2 IgG pozitifliği ve %33'ünde (7/21) hem RT-PCR hem de SARS-CoV-2 IgG pozitifliği saptanmıştır (29).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendromu olan olgularda akut faz yanıtları çok abartılı yüksek bulunabilir. C reaktif protein değeri genellikle 100 mg/L'yi geçer ve hatta 200 mg/L gibi yüksek değerlerde görülebilir. Bu nedenle, yüksek ESH ve/veya CRP saptanan olgularda lenfopeni, nötrofili, trombositopeni, hiponatremi veya hipoalbuminemi saptanması MIS-C hastalığını düşündürür (22).

Amerika Romatoloji Derneği MIS-C düşünülen bir olguda ilk basamak olarak hemogram, biyokimya, CRP, ESH, SARS-CoV-2 RT-PCR ve/veya SARS-CoV-2 serolojisi bakılmasını önerir. Eğer bir olguda CRP ≥ 5 mg/dL ya da ESH ≥ 40 mm/s üzerinde ve aşağıda sıralanan laboratuvar bulgularından bir tanesi var ise ikinci basamak testlere geçilmesini önerir. Bu testler; mutlak lenfosit sayısı <1000 u/L, trombosit sayısı $150\ 000$ /u/L, kan sodiyumu <135 mmol/L, nötrofil yüksekliği ve albümin düşüklüğüdür (22). İkinci basamak testler ise BNP, troponin T, prokalsitonin, ferritin,

protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), D-dimer, fibrinojen, LDH, tam idrar analizi, sitokin paneli, trigliserid düzeyi, SARS-CoV-2 serolojisi, kan kültürü, EKG ve ekokardiyogramdır (22).

Ayırıcı Tanı

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom çocukluk çağı hastalıklarından özellikle sepsis, KH, KHSS, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve TSS gibi hastalıklarla benzer özellikler gösterebilir (30). Bakteriyel sepsis; ateş, şok ve yüksek inflamatuvar belirteçler ile başvuran çocuklarda önemli bir durumdur. Orta ila şiddetli MIS-C şüphesi olan tüm çocuklardan kan kültürleri gönderilmeli ve kültür sonuçları beklenirken ampirik antibiyotikler uygulanmalıdır. Bazı klinik özellikler, MIS-C'yi bakteriyel sepsisten ayırmaya yardımcı olabilir. Örneğin, kardiyak tutulum özellikle koroner arter tutulumu bakteriyel sepsiste nadirdir. Ayrıca, mikrobiyolojik testler (SARS-CoV-2 antijen/antikor/ RT-PCR testleri, bakteri kültürleri) hastalık ayırımı yapmak için gereklidir.

Kawasaki hastalığı genellikle küçük çocuklarda görülen ve koroner arterler gibi orta büyüklükteki damarları tutan bir vaskülitir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında edinilmiş kalp hastalığının en yaygın nedenidir. Kawasaki hastalığının özellikleri en az beş gün süren ateş varlığının yanında döküntü, servikal lenfadenopati, oküler ve oral mukozada değişiklikler ile el ve ayak değişikliklerini kapsamaktadır. Bunun dışında karaciğer, akciğerler, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve eklemleri tutulabilir. Bazı klinik ve laboratuvar bulguları MIS-C ve KH'yi ayırt etmede yararlı olabilir. Kawasaki hastalığında MIS-C ile benzer şekilde artmış akut faz yanıtları görülürken trombosi-

Tablo 2: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme merkezinin açıkladığı MIS-C hastalarının demografik ve klinik özellikleri.

Karakteristik Özellikler	Toplam hasta sayısı (%)	Karakteristik Özellikler	Toplam hasta sayısı (%)
Toplam hasta sayısı	570 (100)	Kardiyovasküler	
Cinsiyet		Şok	493 (86,5)
Kız	316 (55,4)	Troponin yüksekliği	202 (35,4)
Erkek	254 (44,6)	BNP/NT-Pro BNP yüksekliği	176 (30,9)
Yaş (yıl), ortanca (IQR)	8 (4-12)	Kalp yetmezliği	246 (43,2)
Ölüm	10 (1,8)	Kardiyak disfonksiyon°	40 (7,0)
Hastane yatış süresi, ortanca IQR	6 (4-9)	Miyokardit	207 (40,6)
1 gün	16 (3,2)	Koroner arter dilatasyon	130 (22,8)
2-7 gün	304 (60,2)	/anevrizma°	95 (18,6)
8-14 gün	149 (29,5)	Hipotansiyon	282 (49,5)
≥ 15 gün	36 (7,1)	Perikardiyal efüzyon°	122 (23,9)
Kayıp veri	65 (-)	Mitral regürjitasyon°	130 (25,5)
Yoğun bakım ihtiyacı	364 (63,9)	Dermatolojik ve mukokütanöz	404 (70,9)
Yoğun bakım yatış süresi, gün, ortanca (IQR)	5 (3-7)	Döküntü	315 (55,3)
Kronik hastalık öyküsü		Mukokütanöz lezyon	201 (35,3)
Obezite	146 (25,6)	Konjonktival enjeksiyon	276 (48,4)
Kronik hastalık öyküsü	48 (8,4)	Hematolojik	421 (73,9)
Tutulmuş organ sayısı		D-dimer yüksekliği	344 (60,4)
2-3	80 (14)	Trombositopeni **	176 (30,9)
4-5	351 (61,6)	Lenfopeni**	202 (35,4)
≥ 6	139 (24,4)	Respiratuvar***	359 (63)
SARS-COV-2 testi		Öksürük	163 (28,6)
-Laboratuvar testi yapılan	565 (99,1)	Nefes kesilmesi	149 (26,1)
-Laboratuvar test pozitif* (% , test yapılanlara göre)	565 (100)	Göğüs ağrısı /göğüste sıkışma hissi	66 (11,6)
-PCR pozitif/serolojik negatif, yapılmayan ya da sonucu olmayan*	147 (25,8)	Pnömoni†	110 (19,3)
-Seroloji pozitif /PCR negatif†	263 (46,1)	ARDS	34 (6,0)
-PCR pozitif/seroloji pozitif	55 (27,2)	Plevral efüzyon§	86 (15,8)
-Sadece epidemiyolojik bağlantısı olan/test yok	5 (0,9)	Nörolojik	218 (38,2)
Ateş varlığının süresi ortanca, gün (IQR)	5 (3-6)	Baş ağrısı	186 (32,6)
Kawasaki hastalığı **	28 (4,9)	Renal	105 (18,4)
Organ tutulumu		Akut böbrek yetmezliği	105 (18,4)
Gastrointestinal	518 (90,9)	Diğer Bulgular	
Karın ağrısı	353 (61,9)	Periorbital ödem	27 (4,7)
Kusma	352 (61,8)	Servikal lenfadenopati >1,5 cm	76 (13,3)
Diyare	303 (53,2)	Tedavi**	
		IVIG***	424 (80,5)
		Steroid	331 (62,8)
		Antiplatelet	309 (58,6)
		Antikoagülan	233 (44,2)
		Vazoaktif ilaçlar	221 (41,9)
		Respiratuvar Destek	201 (38,1)
		Entübasyon ve mekanik ventilasyon	69 (13,1)
		İmmün modülatör ilaç	119 (22,6)
		Diyaliz	2 (0,4)

-CDC haftalık morbidite ve mortalite raporundan alınmıştır (27).

*PCR sonucu pozitif olan ve serolojik test sonucu pozitif olmayan 147 vakadan 10'unda negatif serolojik test vardı ve geri kalanında serolojik test sonucu bilinmiyordu.

†Sekiz vakada pozitif SARS-CoV-2 antijen testi sonucu saptanmışken bunların üçü hem PCR hem de seroloji açısından pozitif, biri sadece RT-PCR ile pozitif ve biri yalnızca seroloji pozitifliği saptanmıştır.

‡Pozitif PCR sonucu olmayan pozitif serolojik test sonucu olan 263 vakadan 254'ü negatif PCR sonucuna sahipti ve geri kalanında PCR testi sonucu bilinmiyordu.

**Kawasaki hastalığı bulunan kişide ateş, döküntü, konjonktival enjeksiyon, servikal lenfadenopati >1,5 cm çapında ve mukokütanöz lezyonlar vardır.

††Soluçlar ekokardiyografi yapılan 510 hastanın verilerinden oluşmuştur.

†††Trombositopeni, trombosit sayısının µl başına 150 x 103'ten az olması veya trombositopeni olgu bildirim formunda kontrol edilmesi olarak tanımlandı. Lenfopeni, 8 aylıktan küçük bebekler için µl başına <4,500 hücre veya 8 aylık kişiler için ml başına 1500 hücreden daha az lenfosit sayısı olarak tanımlanır.

††††Solumun organ sistemi tutulumu olan 359 kişiden 324'ünde (%90) kardiyovasküler sistem tutulumu da saptanmıştır.

†Pnömoni ile ilgili bilgiler, CDC vaka formundaki belirti ve semptomlar, komplikasyonlar veya radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre toplanmıştır.

§ Ekokardiyogram veya radyolojik görüntülemesi yapılan 545 kişi arasından hesaplanmıştır.

**Yüzdeler tedavi gören 527 kişi arasında hesaplanmıştır.

***Olgulardan 73 tanesine ikinci defa IVIG tedavisi verilmiştir.

Kısaltmalar: IQR: iki çeyreklik aralığı, SARS-CoV-2: ciddi akut solunum yetmezliği sendromu koronavirus 2, PCR: polimeraz zincir reaksiyonu, BNP B-tipi natriüretik peptid: NT-proBNP N-terminal-pro-B-tipi natriüretik peptid, ARDS: Akut solunum zorluğu sendromu, IVIG: intravenöz immünglobulin G.

toz daha yaygın olarak görülmektedir. Klinik olarak çok belirgin abdominal ağrı ve laboratuvar bulgularından lenfopeni MIS-C hastalığında daha olasıdır (31). Ayrıca MIS-C hastalarının koroner arter anormalliklerinin aksine kardiyak fonksiyon bozukluğu ve özellikle hipotansiyon sergileme olasılığı KH'ye kıyasla çok daha yüksektir. Kardiyak belirteçlerden NT-ProBNP KH'nin potansiyel bir belirteçidir ve 7000 pg/mL'ye kadar yüksek seviyelerde görülebilmektedir, MIS-C'te 10000 pg/mL'yi aşan değerler sıklıkla rapor edilir (32). Kawasaki hastalığının daha çok kış ve ilkbahar aylarında olması olası bir viral enfeksiyonun tetiklediği ve genetik olarak yatkın çocuklarda inflamatuvar yanıtı açtığı düşünülmektedir (33). Kawasaki hastalığı şok sendromu; KH olan çocukların %5'inden daha az görülen bakteriyel hastalık benzeri şok ve hipotansiyon ile karşımıza çıkar ve KH'ye kıyasla daha yüksek nötrofil ve bant sayılarına, daha düşük trombosit sayılarına, daha düşük hemoglobin seviyelerine ve daha yüksek CRP düzeyine sahiptir (34). Ayrıca koroner arter genişlemesi ve anormalliklere yol açma olasılıkları daha yüksektir (34).

Toksik şok sendromu, T hücrelerini seçici olmayan bir şekilde uyaran süperantijenler nedeniyle immün sisteminin kontrolsüz aktivasyonu ile oluşur. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi bakteri türlerinden kaynaklanır (35, 36). Toksik şok sendromunun klinik görünümünde; hipotansiyon, yaygın eritrodermik döküntü, yaygın mukozal tutulum ve çoklu sistemik fonksiyon bozukluğu (renal, hepatik, hematolojik, solunum, kas ve nörolojik) bulunur (36). Toksik şok sendromu KHSS ile benzer özellik gösterebilir ancak TSS'deki hastalar daha yaşlı olma eğilimindedir (sırasıyla $9\pm 4,6$ yaş ve $3\pm 3,4$ yaş) (29). Ayrıca TSS'de normal hemoglobin seviyeleri ve düşük trombosit sayıları olma olasılığı daha yüksektir (37).

Hemofagositik lenfositosis (HLH), doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik CD8+ lenfositlerinin degranülasyonunu düzenleyen genlerdeki anormalliklere ikincil gelişir (38). Bunun sonucunda hücrel aktivasyona yol açan antijenik uyarı olmadan "sitokin fırtınasına" yol açar (38). İnterferon gamma, interlökin-18 ve interlökin-1 gibi yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri daha sonra bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini (makrofajlar) aktive ederek organ hasarına ve etkilenen organların karakteristik hemofagositozuna yol açar (38). İkincil HLH (MAS), otoimmün veya otoinflamatuvar bir durumla tetiklenir. İlaçlar, malignite veya enfeksiyonlar özellikle viral enfeksiyonlar iyi bilinen tetikleyicilerdir (39). Bir hastada ateş varlığının yanında patognomonik olmasa da, hiperferritineminin varlığı (>500 ng/mL) uyarıcı olmalıdır (40). Makrofaj aktivasyon sendromunda tipik olarak yüksek seviyelerde sistemik inflamasyon vardır. C reaktif protein, trigliserid ve D-dimer seviyelerinde artma gözükürken, koagülopatye eğilim, karaciğer yetmezliği, santral sinir sistemi ve kardiyak fonksiyon bozukluğu gibi organ disfonksiyonu görülebilir. Özellikle laboratuvar bulgularından lökosit sayısı, trombosit sayısı ve ESH MAS'ta baskılanma eğilimindedir (38,40).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer viral patojenler arasında Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, adenovirüs ve enterovirüsler vardır. Bu enfeksiyonlar da çoklu sistemik tutulum ve/veya miyokardit ile

ortaya çıkabilirler. Bu virüsler özellikle bağışıklığı yeterli olmayan çocuklarda nadiren ciddi çoklu sistemik tutulumu neden olur. Bu amaçla serolojik testler ve RT-PCR kullanılabilir.

Tedavi

Çoklu sistemik inflamatuvar sendromun tedavisinin amacı sistemik inflamasyonu azaltmak ve mortaliteyi azaltarak organ fonksiyonunu eski haline getirmektir. Tanım olarak MIS-C çok sistemi tutan bir hastalıktır ve etkilenen çocukların bakımı birçok farklı uzmanlığın koordinasyonunu gerektirir. Bunlar:

- Pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanları
- Pediatrik romatologlar
- Pediatrik kardiyologlar
- Pediatrik yoğun bakım uzmanları
- Pediatrik hematologlardır.

Tedavi hastanın klinik durumuna bağlıdır. Ampirik antibiyotikler, intravenöz immün globulin (IVIG) ve profilaktik antitrombotik tedavi gibi bazı müdahaleler orta ile şiddetli belirtileri olan hastaların çoğu için uygundur (22). Amerikan Romatoloji Derneği orta ve ağır MIS-C tanılı olgularda rutin IVIG tedavisini önerir ve ayrıca KH bulguları olan tüm hastalara da IVIG önerir (41). Ayrıca aşağıdakilerden herhangi birini içeren durumlarda da IVIG önerilir:

- Şok
- Aşağıdakilerden herhangi biri dahil olmak üzere kardiyak tutulum:
 - o Ekokardiyografide sol ventrikül işlevinde baskılanma
 - o Ekokardiyografide koroner arter anormallikleri (dilatasyon veya anevrizma)
 - o Aritmi
 - o Yüksek BNP/NT-Pro BNP ve/veya troponin seviyeleri
- Pediatrik yoğun bakım ünitesi bakımı gerektiren diğer ciddi belirtiler

Kawasaki hastalığı benzeri özellikler gösteren şok ve kardiyak tutulumu olmayan hastalar başlangıçta konservatif olarak izlenebilir. Bununla birlikte, hastanın klinik durumu kötüleşirse veya ferritin seviyelerinde yükseklik dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde yükseklik veya sürekli ateşli kalırsa tipik olarak IVIG önerilir (41). İntravenöz immünglobulin dozu KH benzeri özelliklere sahip hastalar için KH ile aynıdır (8 -12 saat boyunca tek bir infüzyonda uygulanan 2 g/kg) (22). Kawasaki hastalığı benzeri özellikleri olmayan hastalar için tipik olarak daha düşük bir doz önerilir (8 -12 saatte 1 g/kg) (22). Refrakter MIS-C hastalarında ve tek doz IVIG'e rağmen yanıt alınamayan hastalarda hacim yüklenmesi ve hemolitik anemi riski nedeniyle ikinci doz IVIG önerilmemektedir. Bunun yerine immünoterapinin yoğunlaştırılması yoluna gidilebilir (22). Düşük-orta doz glukokortikoid tedavisi başlangıçta intravenöz olarak seçilebilir. Önerilen steroid dozu genellikle metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün'dür ve iki doza bölünerek verilir (22). Hasta klinik olarak iyileştikten sonra, taburculuk sırasında eşdeğer bir oral prednizolon veya prednizon dozuna geçirilebilir ve ardından üç ila

dört hafta boyunca azaltılabilir. Hayatı tehdit eden durumlarda, bazen pulse glukokortikoid dozları kullanılır (IV metilprednizolon 10-30 mg/kg/doz, en fazla 1 g) (41).

İnkomplet ya da komplet KH bulguları olan olgulara IVIG yanında antiplatelet tedavi ya da antikoagülan tedavi başlanabilir. Koroner arter tutulumunu düşündüren bulgular var ise steroid tedavisi başlanabilir (22). Çoklu sistemik inflamatuvar sendromu olan olgularda belgelenmiş trombozu veya ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan hastalara hastaneden taburcu olduktan sonra en az 2 haftaya kadar enoksaparin ile terapötik antikoagülasyon verilmesi önerilir. Bununla birlikte koroner arter anevrizması olan ve en yüksek z-skoru 2,5-10 arasında olan hastalar düşük doz aspirin ile tedavi edilir. Ayrıca z-skoru 10≥ olan hastalar, düşük doz aspirinin yanında terapötik antikoagülasyon ile enoksaparin (faktör Xa seviyesi 0,5-1 arasında olacak) veya varfarin ile tedavi edilmez. Uzun süreli ayaktan tedavi amaçlı enoksaparin dozaj endikasyonları şunları içerir: z skoru > 10 olması, koroner arter anevrizması olması, belgelenmiş tromboz olması (trombüsün çözülmesi bekleniyorsa ≥ 3 ay tedavi verilir) veya orta ila şiddetli devam eden sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olması (22). Anakinra (rekombinant insan IL-1 reseptör antagonisti), canakinumab ve tocilizumab, glukokortikoid alamayan ve glukokortikoidlere dirençli hastalarda, mekanik ventilasyon tedavisinden önce ve MAS tedavisi için alternatif seçeneklerdir. Mevcut vaka serilerinde IL-1 ve IL-6 inhibitörleri, hastaların yaklaşık %10-20'sinde kullanılmıştır (17,42). Tocilizumab, uzun yarı ömrü ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda çok yararı görülmediği için pediatrik hastaların çoğunda önerilmemektedir (22,43).

Şok gelişen çocuklara şok protokollerine göre tedavi verilir. Sıvı tedavisine refrakter şok kliniğinde olan hastalara adrenalın ve noradrenalin gibi vazokonstriktör tedavi verilebilir. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda epinefrin tercih edilebilir. Hastalar, MIS-C hastalığının aktivitesinin yoğun olduğu dönemlerde özellikle aritmi, emboli gibi komplikasyonlar açısından yakın takibine alınmalı, gereklilik durumunda monitörize edilerek izlenmeli, EKG tekrarı, ekokardiyografi tekrarı ve kardiyak enzim düzeylerinin izlemi yapılmalıdır.

Önemli sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalar, intravenöz diüretikler ve milrinon, dopamin ve dobutamin gibi ajanlarla tedavi edilir. Fulminan hastalık vakalarında, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya ventriküler destek cihazı şeklinde mekanik hemodinamik destek gerekli olabilir (41).

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom, septik şok ve TSS'yi taklit eden belirti ve semptomlarla kendini gösterebilir. Bu nedenle, şiddetli çoklu sistem tutulumu olan hastalar, özellikle de şoku olanlar, kültür sonuçları beklenirken ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almalıdır. Uygun bir ampirik rejimi seftriakson ve vankomisin oluşturur. Toksin ile ilişkili hastalıklar açısından şüphe var ise tedaviye klindamisin eklenebilir (35). Hastaların çoğunda SARS-CoV-2 antikor pozitifliği görülürken RT-PCR pozitifliği hastaların çok azında görülür. Bu yüzden antiviral tedavi seçilmiş RT-PCR pozitif olgularda hastalığın şiddetini azaltabilir (35).

Prognoz

Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom hastalığı yeni tanımlandığı ve uzun süreli hastaların izlemi yapılmadığından prognozu halen belirsizdir. Çoklu sistemik inflamatuvar sendrom hastalığı, KH ve TSS ile birçok benzerliğe sahip olsa da MIS-C'deki hastalık seyri daha şiddetli olabilir. Birçok çocuk yoğun bakım müdahalesi gerektirir. Çocukların çoğu hayatta kalır ancak bildirilen birkaç ölüm vardır (17,42). Toplam 655 MIS-C hastasını içeren 16 vaka serisinin sistematik bir incelemesinde 11 ölüm (%1,7) saptanmıştır (42). Kardiyak tutulumu olan hastaların çoğunda ventriküler fonksiyonda ve aritmilerde düzelme görülmüş ancak bazı raporlarda etkilenen hastaların yaklaşık %20'sinde hastaneden taburcu edilirken kalp fonksiyonlarında devam eden hafif baskılanma saptanmıştır (28,42). Taburculuk sonrası MIS-C'li çocukların kardiyoloji ile yakın klinik takibe ihtiyacı olacaktır. Kesin MIS-C tanılı tüm çocukların tanıdan itibaren en az 7-14 gün sonra ve 4.-6. haftalarda tekrar ekokardiyografik incelemeye tabi tutulması önerilir (22). Hastalara MIS-C tanısından bir yıl sonra da ekokardiyografik inceleme düşünülebilir. Hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve koroner arter anevrizması saptanır ise daha sık ekokardiyografi gerekir. Hastalarının çoğunda sol ventrikül işlevi hızlıca düzelmesine rağmen miyokardiyal fibrozis ve pediatrik miyokarditin diğer formları açısından miyokardiyal inflamasyonun uzun vadeli komplikasyonları dikkatle izlenmelidir. Orta ve ağır sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan olgularda miyokardiyal fibrozis ve skarı gösterebilmek için 2-6 ay sonra kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapılması önerilir (22). Kardiyak elektriksel iletim anormallikleri MIS-C'de giderek artan oranda bildirilmeye başlanmıştır (20,44). Bu nedenle, hastanede yatan hastalarda EKG'ler her hasta vizitinde veya en geç 48 saatte bir yapılmalıdır.

SONUÇ

Koronavirüs Hastalığı 2019 hayatımıza girdiği ilk günden bu yana erişkinlerde önemli mortalite ve morbiditeye yol açmıştır. Çocuklarda ise COVID-19 hastalığının asemptomatik ya da hafif klinik bulgular ile seyrettiği anlaşılmıştır. Fakat son aylarda ortaya çıkan SARS-CoV-2 ile ilişkili MIS-C'inde çocuklarda ölüme yol açabilecek kadar ağır bulgularla seyredebileceği görülmüştür. Bu yeni hastalığın patofizyolojisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca hastalığın uzun dönem izlem sonuçları net değildir. Bu yüzden ailelerin ve sağlık çalışanlarının bu yeni hastalık hakkındaki farkındalıkların artırılması gereklidir. Bu hastalarda otoimmün ve kardiyovasküler sorunların gelişebilme ihtimali nedeniyle hastaların uzun dönem izlemi önemli olabilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Veri Analizi/Yorumlama- Y.E.K., D.Y.Ç.; Yazı Taslağı- Y.E.K., D.Y.Ç.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Y.E.K., D.Y.Ç.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.E.K., D.Y.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Data Analysis/Interpretation- Y.E.K., D.Y.Ç.; Drafting Manuscript- Y.E.K., D.Y.Ç.; Critical Revision of Manuscript- Y.E.K., D.Y.Ç.; Final Approval and Accountability- Y.E.K., D.Y.Ç.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 -- 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19--11-march-2020> (Erişim tarihi 1 Mayıs 2021).
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
- Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10239):1741-3. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31129-6
- Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA). https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623 (Erişim tarihi 19 Mayıs 2021).
- Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi-system inflammatory disease. <https://picsociety.uk/wpcontent/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> (Erişim tarihi 27 Nisan 2020).
- Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.05.20123117
- Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin W-H, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.12.20151068
- Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020 Jun;109(6):1082-1083. doi: 10.1111/apa.15271
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81. e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.016
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: Rev Med Microbiol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med*. 2006;84(10):814-20. doi: 10.1007/s00109-006-0094-9
- Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, Lee P-I, Lin M-T, Fan T-Y, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(3):148-54. doi: 10.1016/j.jfma.2013.12.008
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/circulationaha.120.048360
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
- Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating MIS-C Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.10.013
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369. doi: 10.1136/bmj.m2094
- Lishman J, Kohler C, De Vos C, Van Der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e472-e3. doi: 10.1097/INF.0000000000002900
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020. doi: 10.1002/art.41616
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10369
- Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh M, Abdolsalehi MR, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect*. 2020;148. doi: 10.1017/S095026882000196X
- Türkiye Cumhuriyeti COVID-19 Çocuk Hasta yönetimi ve Tedavi Rehberi. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_COÇUK_HASTA_YONETIMI_VE_TEDAVI.pdf.

26. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
27. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(32):1074. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2
28. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr*. 2020;224:141-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044
29. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infec Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1042a
30. Shulman S. Pediatric COVID-associated Multi-system Inflammatory Syndrome (PMIS)[Editorial]. *J Pediatr Inf Disc Soc*. 2020. doi: 10.1093/jpids/piaa062
31. Lin K-H, Chang S-S, Yu C-W, Lin S-C, Liu S-C, Chao H-y, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2015;5(4):e006703. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006703
32. Rowley AH. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: two different illnesses with overlapping clinical features. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:129-32. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.057
33. Rowley AH, Shulman ST. The epidemiology and pathogenesis of Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2018;6:374. doi: 10.3389/fped.2018.00374
34. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2012;38(5):872-8. doi: 10.1007/s00134-012-2473-8
35. Li Y, Luo C, Li W, Xu Z, Zeng C, Bi S, et al. Structure-based preliminary analysis of immunity and virulence of SARS coronavirus. *Viral Immunol*. 2004;17(4):528-34. doi: 10.1089/vim.2004.17.528
36. Gaensbauer JT, Birkholz M, Smit MA, Garcia R, Todd JK. Epidemiology and clinical relevance of toxic shock syndrome in US children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(12):1223-6. doi: 10.1097/INF.0000000000002002
37. Lin Y-J, Cheng M-C, Lo M-H, Chien S-J. Early differentiation of Kawasaki disease shock syndrome and toxic shock syndrome in a pediatric intensive care unit. *Pediatr infect Dis J*. 2015;34(11):1163-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000852
38. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):259-68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.179
39. Chesshyre E, Ramanan AV, Roderick MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infections: An update. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):e54-e6. doi: 10.1097/INF.0000000000002248
40. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015;125(10):1548-52. doi: 10.1182/blood-2014-10-602607
41. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454
42. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e6. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
43. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31-5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
44. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *Jama*. 2020;324(3):294-6. doi: 10.1001/jama.2020.10374